

3P066

鉄-オキソポルフィリン錯体の反応性における配位子効果 についての理論的研究

(九大先導研*、梨花女子大**) ○向野智久*、蒲池高志*、Nam Wonwoo**、吉澤一成*

【序論】

チトクロム P450 は、モノオキシゲナーゼ様式の酸素添加酵素活性を有する一群のヘムタンパク質で、還元型が一酸化炭素と結合して 450 nm に極大をもつ特徴的な吸収スペクトルを示す。この活性サイトにオキソポルフィリン錯体（以下、Compound I と省略する）が生成し、活性種として働くと考えられている。

図 1 に、その触媒サイクルを示す。

まず、初期状態の Fe^{3+} ヘム鉄に基質が結合し、水分子が離脱する。それに伴い、ヘム鉄の一電子還元が起こり、直ちに酸素分子がヘムに配位する。次に、2 回目の一電子還元が起こり、鉄に配位しているスーパーオキシドがペルオキシド(O_2^{2-})に転換される。この peroxo 種がプロトンの供与を受けることで、hydroperoxo 種を経て、酸化活性種である Compound I が生成すると考えられている。

Nam らは、Compound I のモデル錯体である $Fe(TPP)X$ ($TPP = meso-tetraphenylporphinato$ and $X^- = anionic\ ligand$) を合成し、PhIO やプロトン性溶媒中で H_2O_2 と反応させることでオキソ種が生成することを確認した。この錯体における軸配位子の効果について検討を行った結果、 Cl^- を軸配位子として用いたときのほうが $SO_3CF_3^-$ に比べ、反応性が高いという結果が得られた^[1]。この違いが生じる理由として、“Push-Pull”効果が重要と考えられている。ここで“Push-Pull”効果について、簡単に説明する。Sligar らは、P450cam のヘム近傍の結晶構造から、図 2 に示すように、Asp251、Thr252 および水分子間での水素結合を利用したプロトンネットワーク^[3]と Cys 由来のアニオン性のチオレートによる電子供給の組み合わせ (“Push-Pull”効果)によって O-O 結合の開裂が促進され、Compound I の生成が大きく促進されていると推定した。そこで、本研究では、Compound I の軸配位子として電子親和力の異なる様々な陰イオンを選択し、その反応性の違いから“Push”効果について理論的に解明した。

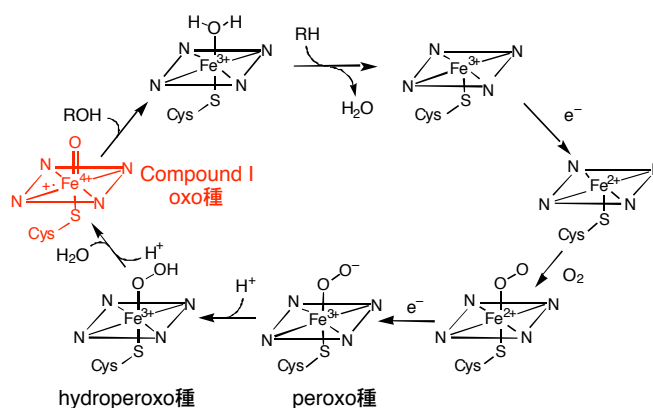


図 1. P450 の触媒サイクル

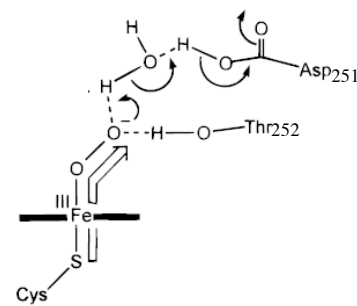


図 2. “Push-Pull”効果(P450cam)^[2]

【計算方法】

構造最適化および振動解析には、密度汎関数のひとつである B3LYP 法、基底関数として鉄原子には TZV 基底を、他の原子に対しては D95 基底を用いた。全ての計算には、Gaussian03 プログラムを用いた。電荷は 0、スピン多重度は 2 重項と 4 重項を用いて計算を行った。軸配位子として、OH⁻、OAc⁻、Cl⁻、SO₃CF₃⁻を用い、シクロヘキサンの水酸化反応の律速過程である水素引き抜き過程についてそのエネルギー変化を見積もった。

【結果と考察】

図 3 は軸配位子 OH⁻をもつモデル錯体のオキシ配位子によりシクロヘキサンの C-H 結合から水素原子が引き抜かれる際の遷移状態の最適化構造を示している。シクロヘキサンの C-H 結合長が 1.253 Å、オキシ配位子側の Fe-O 結合長が 1.803 Å、Fe-N の平均結合長が 2.022 Å、軸配位子側の Fe-O 結合長が 1.815 Å、オキシ配位子とシクロヘキサンの水素原子との距離が 1.301 Å であった。この遷移状態における活性化エネルギーは、4 重項で 9.3 kcal/mol であり、軸配位子 OAc⁻、Cl⁻、SO₃CF₃⁻を用いたモデルの活性化エネルギーは、それぞれ 11.0 kcal/mol、12.6 kcal/mol、15.4 kcal/mol と求められた。また、電子親和力は、B3LYP/6-311++G** レベルで 40.8 kcal/mol、73.0 kcal/mol、85.9 kcal/mol、119.4 kcal/mol であった。これらの関係を図示すると、図 4 のようにほぼ直線的になることが判明した。これは電子親和力の低い軸配位子ほど、言い換えれば電子供与性が高い軸配位子ほど Compound I の反応性を増加させることを示している。また、構造の点から見てみると、Compound I の Fe-O 結合長は、上の軸配位子に対してそれぞれ 1.803 Å、1.665 Å、1.659 Å、1.655 Å と求められた。これは軸配位子から Fe-O 結合部への電子供与により遷移状態における Fe-O 結合が弱くなり、活性化エネルギーの低下につながることを示していると考えられる。これらの結果から、軸配位子の電子供与効果(“Push”効果)の強さにより Compound I の反応性が増減することが明らかとなった^[4]。

【引用文献】

- [1] Nam, W.; Jin, S. W.; Lim, M. H.; Ryu, J. Y.; Kim, C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3647.
- [2] Sono, M.; Roach, M. P.; Coulter, E. D.; Dawson, J. H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2841.
- [3] (a) Gerber, N. C.; Sligar, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8742. (b) Gerber, N. C.; Sligar, S. G. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 4260.
- [4] Kamachi, T.; Kouno, T.; Nam, W.; Yoshizawa, K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 751.

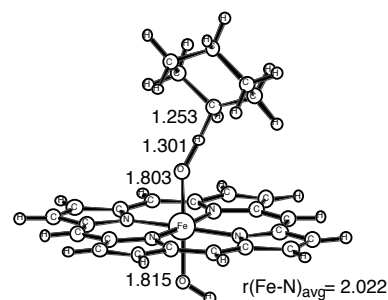


図 3. 配位子 OH⁻を用いたモデルの遷移状態の最適化構造

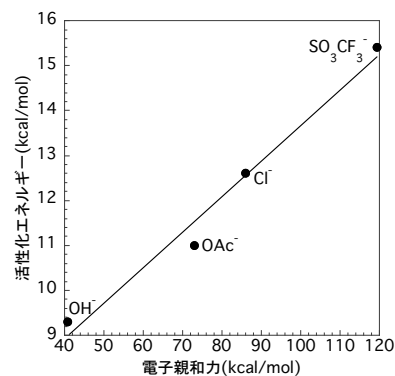


図 4. 電子親和力の異なる配位子を用いたモデルによる活性化エネルギーの比較